

Κεφάλαιο 52

Ανακάλυψη και ανάπτυξη νέων αντινεοπλασματικών φαρμάκων

Α. Γ. Πάλλης
Α. Καλυκάκη
Β. Γεωργούλιας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στον ανεπτυγμένο κόσμο περίπου ένα στα τρία άτομα θα προσβληθεί κάποια στιγμή της ζωής του από καρκίνο, ενώ περίπου ένας στους τέσσερις από αυτούς τους ασθενείς θα πεθάνει από την νόσο του. Η παγκόσμια επίπτωση του καρκίνου μέσα στις επόμενες δύο δεκαετίες, θα διπλασιαστεί από 10 εκατομμύρια περιπτώσεις ανά έτος στα 20 εκατομμύρια περιπτώσεις ενώ η θνησιμότητα θα αυξηθεί από έξι στα 10 εκατομμύρια¹.

Παρά τις σημαντικές προόδους στην μοριακή και κυτταρική βιολογία και την κατανόηση των μηχανισμών γένεσης του καρκίνου, απέχουμε ακόμη πολύ από το να είναι διαθέσιμες ευρέως αποτελεσματικές θεραπείες. Οι πρόοδοι στην χειρουργική, την ακτινοθεραπεία και την κυτταροτοξική θεραπεία έχουν οριακά βελτιώσει την συνολική επιβί-

ση. Ριζική θεραπεία επιτυγχάνεται στα νεοπλάσματα της παιδικής ηλικίας, στον καρκίνο του όρχεως και σε αιματολογικές κακοήθειες, ενώ η βελτίωση που παρατηρείται στην επιβίωση θα μπορούσε να αποδοθεί στην εφαρμογή της συμπληρωματικής θεραπείας στον καρκίνο του μαστού και του παχέος εντέρου². Η ανάγκη λοιπόν για την ανακάλυψη νέων αντινεοπλασματικών φαρμάκων είναι προφανής.

Η διαδικασία για την ανακάλυψη νέων αντινεοπλασματικών φαρμάκων έχει εξελιχθεί, και προφανώς θα συνεχίσει να αλλάζει, από την πρώτη επιτυχημένη χρήση κυτταροτοξικών αντινεοπλασματικών φαρμάκων για την συστηματική αντιμετώπιση του καρκίνου, 50 χρόνια πριν. Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει κάποια βασικά στάδια ανάπτυξης (πίνακας 1) στα οποία θα αναφερθούμε στο κεφάλαιο αυτό.

Πίνακας 1: Διαδοχικά στάδια ανάπτυξης νέων αντινεοπλασματικών φαρμάκων

1. Απόκτηση
2. Μαζικός έλεγχος (*high throughput screening*)
3. Προκλινικές μελέτες-Φαρμακοδυναμική-Τοξικολογικές μελέτες σε πειραματόζωα
 - Αναγνώριση πρότυπης δραστικής ουσίας (*drug lead*)
 - Βελτιστοποίηση πρότυπης δραστικής ουσίας (*optimized drug leads*)-Τυποποίηση-Παραγωγή
4. Κλινικές μελέτες φάσης I
5. Κλινικές μελέτες φάσης II
6. Κλινικές μελέτες φάσης III
7. Κλινική πράξη

ΑΠΟΚΤΗΣΗ

Η ανακάλυψη και απόκτηση μιας ουσίας με δυνητικά αντινεοπλασματική δράση μπορεί να γίνει με τρεις τρόπους. Ο πρώτος τρόπος αφορά την εμπειρική δοκιμασία διαφόρων ουσιών έναντι κυτταρικών σειρών, *in vitro*, και πειραματόζων, *in vivo*, όπως κυρίως γίνεται τα τελευταία 30 περίπου χρόνια³. Οι ουσίες αυτές είναι κατά κανόνα συνθετικής ή φυσικής προέλευσης, και προέρχονται από πολλές περιοχές του κόσμου⁴. Μολονότι αρχικά δόθηκε ιδιαίτερο βάρος στην κατασκευή συνθετικών ουσιών, προοδευτικά οι προσπάθειες επικεντρώθηκαν στην ανακάλυψη φυσικών ουσιών ως δυνητικών αντινεοπλασματικών παραγόντων⁵. Περίπου το 30% των αποτελεσματικών αντινεοπλασματικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πράξη είναι είτε φυσικά προϊόντα, είτε παράγωγα τέτοιων⁶. Παραδείγματα τέτοιων αντινεοπλασματικών φαρμάκων φυσικής προέλευσης, παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2: Αντινεοπλασματικά φάρμακα φυτικής προέλευσης που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πράξη.

Κατηγορία φαρμάκων	Ουσία	Προέλευση
Ταξάνες	Paclitaxel	Taxus
	Docetaxel	brevifolia Taxus baccata
Αλκαλοειδή της Vinca	Vincristine	Vinca rosea
	Vinblastine	Catharanthus
	Vinorelbine	rosea
Επιποδοφυλλοτοξίνες	Etoposide	Podophyllum
	Teniposide	species
Καμπτοθεκίνες	Irinotecan	Camptotheca
	Topotecan	acuminata
	Flavopiridol	Dysoxylum binectariferum

Ο δεύτερος τρόπος αφορά την στερεοχημική τροποποίηση ήδη υπαρχόντων φαρμάκων, με στόχο να αυξηθεί η αποτελεσματικότητά τους ή να περιορισθεί

η τοξικότητά τους, ή και τα δύο. Μια παρόμοια αποτελεσματική προσέγγιση μπορεί να γίνει με την τροποποίηση ενδογενών μορίων που υπάρχουν στον οργανισμό και μετέχουν στον φυσιολογικό κυτταρικό μεταβολισμό και λειτουργία, έτσι ώστε να μπλοκάρονται φυσιολογικές λειτουργίες.

Ωστόσο, από όλους τους μηχανισμούς και τις ιδιότητες που μετατρέπουν ένα κύτταρο σε κακόηθες (ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός, αναστολή απόπτωσης, μετάσταση, χαμηλή διαφοροποίηση, βλάβες στο γενετικό υλικό και αντοχή σε φάρμακα) μόνο η ιδιότητα του ανεξέλεγκτου πολλαπλασιασμού έχει χρησιμοποιηθεί μέχρι πρόσφατα ως κυρίως «στόχος» στην ανάπτυξη αντινεοπλασματικών φαρμάκων⁷.

Η εντυπωσιακή εξέλιξη που έχει συντελεστεί στην μοριακή και κυτταρική βιολογία, έχει οδηγήσει σε σημαντική πρόοδο στην κατανόηση των μηχανισμών της ογκογένεσης και στην αναγνώριση μιας σειράς ενδογενών παραγόντων που παίζουν ουσιαστικό ρόλο στην λειτουργία των καρκινικών κυττάρων⁸⁻¹⁰. Η αναγνώριση των παραγόντων αυτών με την σειρά της επέτρεψε την δημιουργία φαρμάκων που «στοχεύουν» αυτούς τους παράγοντες και αναστέλλουν την λειτουργία τους (στοχευμένες θεραπείες-targeted therapies). Έτσι τα φάρμακα αυτά έχουν την ιδιότητα να εμφανίζουν περιορισμένη τοξικότητα και παράλληλα να μεγιστοποιούν την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων¹¹. Παραδείγματα τέτοιων νέων «στοχευμένων» παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

ΜΑΖΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (SCREENING)

Προκειμένου να ελεγχθεί η αντινεοπλασματική δράση μιας δυνητικά δραστικής ουσίας ακολουθεί η

στικής ουσίας ακολουθεί η διαδικασία του μαζικού ελέγχου. Οι ουσίες που παρουσιάζουν αντινεοπλασματική δράση

στη φάση αυτή, περνούν στη συνέχεια στο επόμενο στάδιο της ανάπτυξης.

Πίνακας 3: «Στοχευμένες» θεραπείες

Cetuximab (Erbixux)	Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του εξωκυττάρου τμήματος του EGFR
Gefitinib (Iressa) Erlotinib (Tarceva)	Αναστολείς της τυροσινικής κινάσης του EGFR
Bevacizumab (Avastin)	Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του VEGF
Trastuzumab (Herceptin)	Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του εξωκυττάρου τμήματος του Her-2 (c-neu)
Imatinib mesylate (Gleevec)	Αναστολέας της τυροσινικής κινάσης της BCR-ABL πρωτεΐνης

Την δεκαετία του 1960 το Εθνικό Αντικαρκινικό Ινστιτούτο των ΗΠΑ (National Cancer Institute, NCI) θεμελίωσε ένα εκτεταμένο πρόγραμμα ελέγχου ουσιών για ενδεχόμενη αντινεοπλασματική δράση. Αρχικά το πρόγραμμα αυτό βασίστηκε στα μοντέλα (models) της λευχαιμίας του ποντικού P388 και L1210¹². Ο λόγος για την επιλογή των μοντέλων αυτών ήταν ότι ήταν φθηνά και επέτρεπαν τον γρήγορο έλεγχο μιας μεγάλης σειράς ουσιών⁷. Το εμπειρικό αυτό σύστημα στη συνέχεια βελτιώθηκε με την ανάπτυξη της πληροφορικής και την δημιουργία της βάσης δεδομένων για φαρμακευτικές ουσίες από το NCI. Το σύστημα αυτό βασιζόταν στη χρήση ηλεκτρονικών υπολογιστών και κατέγραφε την δομή κάθε ουσίας που εξετάζοταν, καθώς και την δραστικότητα της έναντι των μοντέλων λευχαιμίας του ποντικού. Με τον τρόπο αυτό αποφευγόταν ο έλεγχος ανάλογων ουσιών και δινόταν προτεραιότητα στην εκτίμηση νέων ουσιών⁷.

Το σύστημα αυτό ωστόσο, που βασιζόταν αποκλειστικά στην εκτίμηση με βάση τα μοντέλα λευχαιμίας, παρουσίαζε βασικές αδυναμίες, με σημαντικότερη τον προσανατολισμό του σε ουσίες δραστικές έναντι εξαιρετικά ταχέως πολ-

λαπλασιαζόμενων όγκων, με συνέπεια την αποτυχία στην ανακάλυψη ουσιών δραστικών έναντι των συμπαγών όγκων. Έτσι, η προσέγγιση αλλάζει, περίπου στα μέσα της δεκαετίας του 1970, με την μελέτη των διαφόρων ουσιών σε συμπαγείς όγκους αθυμικών ποντικών και σε ανθρώπινα ξενομοσχεύματα (xenografts) συμπαγών όγκων σε πειραματόζωα⁵. Στα μέσα της δεκαετίας του '80 μια επιπλέον σημαντική πρόοδος αποτελεί η χρήση κυτταρικών σειρών για την εκτίμηση της αντινεοπλασματικής δράσης των διαφόρων ουσιών. Ένα σύνολο από 60 κυτταρικές σειρές που προέρχονται από διάφορους όγκους (π.χ. πνεύμονα, κολοορθικού, μελανώματος, νεφρού, ωοθήκης, μαστού, ΚΝΣ και λευχαιμίας), οι οποίες είναι ταξινομημένες ως προς διάφορες παραμέτρους (ευαισθησία σε φάρμακα, έκφραση ή όχι διαφόρων ογκογονιδίων, εξάρτηση από αυξητικούς παράγοντες κ.τ.λ.) χρησιμοποιούνται για την αρχική εκτίμηση της δραστικότητας κάθε ουσίας in vitro, ενώ ουσίες οι οποίες παρουσιάζουν κάποια δραστικότητα αξιολογούνται στη συνέχεια in vivo σε πειραματόζωα. Έτσι, ενώ στην αρχική διαδικασία ο κεντρικός «πυρήνας» της έρευνας ήταν προσανατολισμένος προς την ουσία (compound-

oriented), τώρα κεντρικός «πυρήνας» γίνεται η νόσος (disease-oriented)⁵.

Μοριακά «στοχευμένοι» έλεγχος (molecularly targeted screening)

Με την ταχεία ανάπτυξη της κυτταρικής βιολογίας και την κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών των νεοπλασματικών κυττάρων, συγκεκριμένα ογκογονίδια έχουν ανακαλυφθεί, τα οποία εκφράζονται αποκλειστικά σε νεοπλασματικούς ιστούς. Η ανακάλυψη παθολογικά εκφραζόμενων ή μεταλλαγμένων γονιδίων έδωσε την δυνατότητα για την κατασκευή και μελέτη της αντινεοπλασματικής δραστηριότητας αναστολέων και τροποποιητών των προϊόντων των παθολογικών αυτών γονιδίων⁵. Ενδοκυττάριοι παράγοντες και ουσίες οι οποίες μετέχουν σε ενδοκυττάρια μονοπάτια, όπως π.χ. παράγοντες ανάπτυξης (growth factors), τυροσινικές κινάσες, πρωτεΐνες G, ενεργοποιητές της μετάφρασης κ.τ.λ. αποτελούν στόχους για την ανάπτυξη νέων σύγχρονων αντινεοπλασματικών φαρμάκων^{8,13}.

Παράδειγμα τέτοιας ουσίας που συμμετέχει ουσιαστικά στην καρκινογένεση αποτελεί η πρωτεΐνη του γονιδίου BCR-ABL στην χρόνια μυελογενή λευχαιμία. Στους ασθενείς με χρόνια μυελογενή λευχαιμία και περίπου στο 20% των ασθενών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, παρατηρείται μια χαρακτηριστική αντιμετάθεση (translocation) γενετικού υλικού μεταξύ των γονιδίων 9 και 22. Κατά την αντιμετάθεση αυτή ένα τμήμα του πρωτοογκογονιδίου ABL από το χρωμόσωμα 9 μεταφέρεται στο χρωμόσωμα 22 (BCL). Έτσι δημιουργείται ένα υβριδικό γονίδιο (BCR-ABL) το οποίο κωδικοποιεί την σύνθεση μιας πρωτεΐνης με συνεχώς ενεργοποιημένη δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης. Η έκ-

φραση αυτού του γενετικά τροποποιημένου γονιδίου, το οποίο δεν εκφράζεται σε φυσιολογικά κύτταρα, αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την καρκινογένεση, ενώ παράλληλα αποτελεί και ιδανικό μοριακό στόχο για την ανάπτυξη θεραπευτικών παρεμβάσεων. Στον έλεγχο για την ανεύρεση ουσιών με αντινεοπλασματική δράση έναντι της BCR-ABL πρωτεΐνης, το imatinib (STI-571), ένα παράγωγο της 2-φαινυλαμινοπυριμιδίνης, βρέθηκε να έχει σημαντική και εκλεκτική ανασταλτική δράση, δεσμευόμενο στην θέση σύνδεσης του ATP και αναστέλλοντας την λειτουργία της τυροσινικής κινάσης¹⁴. Το imatinib αποτελεί το πρώτο παράδειγμα «στοχευμένου» φαρμάκου έναντι ενός συγκεκριμένου μοριακού στόχου, το οποίο πήρε έγκριση από το FDA και χρησιμοποιήθηκε με σημαντική αποτελεσματικότητα στην καθημερινή κλινική πρακτική².

ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Πριν την εφαρμογή και χρήση μιας δυνητικά αποτελεσματικής αντινεοπλασματικής ουσίας σε κλινικές μελέτες, πρέπει να μελετηθούν οι φαρμακοκινητικές της ιδιότητες, η τοξικότητα της καθώς και η in vivo αποτελεσματικότητα της, σε πειραματόζωα, προκειμένου να επιλεγεί η κατάλληλη και ασφαλής δοσολογία που θα χρησιμοποιηθεί στις περαιτέρω κλινικές μελέτες⁵. Η κυτταρική σειρά που παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαισθησία έναντι της υπό εξέταση ουσίας σε in vitro μελέτες, ενοφθαλμίζεται στη συνέχεια ως ξενομόσχευμα σε πειραματόζωα για να μελετηθεί η αντινεοπλασματική αποτελεσματικότητα της ουσίας και in vivo. Σε περίπτωση που δεν παρατηρηθεί δραστηριότητα της υπό εξέταση ουσίας in vivo (ενώ είχε παρα-

τηρηθεί *in vitro*), εξετάζεται το ενδεχόμενο αυτό να οφείλεται σε αίτια σχετιζόμενα με την φαρμακοκινητική της, την κάθαρση ή/και τον μεταβολισμό της, την βιοδιαθεσιμότητα ή σε συνδυασμό όλων αυτών των παραμέτρων. Οι μελέτες σε πειραματόζωα είναι απαραίτητες για να αποκτηθούν πληροφορίες σχετικά με τα δεδομένα αυτά (βιοδιαθεσιμότητα, μεταβολισμός, φαρμακοκινητική, απέκκριση, είσοδος στο κεντρικό νευρικό σύστημα κ.τ.λ.). Όλα αυτά τα δεδομένα είναι ζωτικής σημασίας προκειμένου να σχεδιαστούν στη συνέχεια με τον καλύτερο δυνατό τρόπο, οι κλινικές μελέτες δοκιμής του φαρμάκου σε ασθενείς.

Βελτιστοποίηση πρότυπης δραστικής ουσίας

Η πρότυπη δραστική ουσία η οποία ανακαλύπτεται είτε μέσω τυχαίου εμπειρικού ελέγχου, είτε αποτελεί προϊόν «στοχευμένου» σχεδιασμού, δεν είναι συνήθως και η βέλτιστη χημική μορφή για χρήση σε κλινικές μελέτες. Η βελτιστοποίηση της πρότυπης ουσίας είναι απαραίτητη προκειμένου να αυξηθεί η *in vivo* θεραπευτική αντινεοπλασματική της δραστηριότητα. Παράγοντες όπως μικρή διαλυτότητα και ταχύς *in vivo* μεταβολισμός του φαρμάκου μπορούν να βελτιωθούν μέσω της διαδικασίας της βελτιστοποίησης. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η ανάπτυξη περισσότερο αποτελεσματικών και λιγότερο τοξικών φαρμάκων.

Τυποποίηση και παραγωγή

Στο στάδιο αυτό η δραστική ουσία λαμβάνει την τελική χημική της μορφή, με την οποία και θα χρησιμοποιηθεί στη συνέχεια σε κλινικές μελέτες. Τρεις κύριοι παράγοντες εξετάζονται σε αυτό το στάδιο παραγωγής νέων αντινεοπλα-

σματικών: η διαλυτότητα (solubility), η σταθερότητα (stability) και ο καθορισμός δόσεων με τις οποίες επιτυγχάνεται αντινεοπλασματική δραστηριότητα¹⁵.

Τοξικολογικές μελέτες σε πειραματόζωα

Οι τοξικολογικές μελέτες αποτελούν το τελευταίο στάδιο στην ανάπτυξη των αντινεοπλασματικών φαρμάκων, πριν την έναρξη των κλινικών μελετών. Τα σημεία που κύρια εξετάζονται στο στάδιο αυτό αφορούν τον : i) καθορισμό των ποιοτικών και ποσοτικών βλαβών που επιφέρει η υπό μελέτη ουσία στα διάφορα όργανα ii) την αναστρεψιμότητα ή μη των βλαβών αυτών και iii) καθορισμό της αρχικής δόσης από την οποία θα ξεκινήσουν οι κλινικές μελέτες στον άνθρωπο¹⁶.

Οι τοξικολογικές μελέτες που απαιτούνται από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration, FDA), ακολουθούν μια διαδικασία δύο βημάτων. Αρχικά μελετάται η άμεση τοξικότητα σε μικρά πειραματόζωα (π.χ. ποντίκια), με κύριο στόχο τον καθορισμό της δόσης που είναι θανατηφόρος για το 10% των πειραματόζωων. Το δεύτερο βήμα αφορά την περισσότερο λεπτομερή καταγραφή της ποιοτικής και ποσοτικής τοξικότητας που προκαλείται στα διάφορα συστήματα και η συσχέτιση τους με τον τρόπο και το σχήμα χορήγησης που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί στην αρχική κλινική μελέτη.

Μέχρι, πρόσφατα οι τοξικολογικές μελέτες εξέταζαν κυρίως δύο σχήματα χορήγησης: εφ' άπαξ ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου κάθε τρεις ή τέσσερις εβδομάδες και χορήγηση για πέντε συνεχείς ημέρες, με επανάληψη της χορήγησης κάθε τρεις εβδομάδες. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια έχουν αρχίσει να εξε-

τάζονται και άλλα πρωτόκολλα χορήγησης, όπως ενδοφλέβια χορήγηση κάθε μία ή δύο εβδομάδες, συνεχής ενδοφλέβια έγχυση, καθώς και χορήγηση από το στόμα, σε μια προσπάθεια να αυξηθεί η κλινική αποτελεσματικότητα, αλλά και η ασφάλεια των διαφόρων αντινεοπλασματικών φαρμάκων.

Επειδή ουσιαστικές διαφορές σε ότι αφορά την ανοχή και την τοξικότητα ενός φαρμάκου μπορεί να παρατηρηθούν μεταξύ διαφορετικών ειδών, η ασφάλεια της προτεινόμενης δόσης για έναρξη κλινικών μελετών εξετάζεται σε δύο διαφορετικά είδη⁵. Τόσο οι ποσοτικές, όσο και οι ποιοτικές τοξικότητες εκτιμούνται αρκετά αξιόπιστα μετά από μελέτη σε μικρά (π.χ. ποντίκια) και μεγάλα (π.χ. σκύλοι) πειραματόζωα.

Οι τοξικότητες που παρατηρούνται σε κάποια συστήματα (π.χ. μυελοτοξικότητα, γαστρεντερική τοξικότητα) εκτιμώνται με μεγάλη αξιοπιστία από το υπάρχον πρωτόκολλο¹⁷. Αντίθετα, βλάβες σε όργανα όπως π.χ. το ήπαρ ή ο νεφρός απαιτούν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και είναι δυσκολότερο να παρατηρηθούν, ενώ ακόμη δυσκολότερη είναι η εκτίμηση τοξικότητων όπως π.χ. η νευροτοξικότητα.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Η κλινική αξιολόγηση μιας δυνητικά αποτελεσματικής αντινεοπλασματικής ουσίας, πριν από την τελική καθιέρωση και χρήση της στην καθημερινή κλινική πράξη, γίνεται μέσα από τρεις διαδοχικές φάσεις κλινικής δοκιμασίας.

Μελέτες φάσης I

Ο σκοπός των μελετών φάσης I είναι ο καθορισμός της τοξικότητας που προκαλεί η χορήγηση του υπό μελέτη φαρμάκου σε προοδευτικά αυξανόμενες δό-

σεις. Αν και οι προκλινικές μελέτες έχουν δώσει κάποια στοιχεία σχετικά με το είδος των όγκων στους οποίους παρουσιάζει δραστηριότητα το συγκεκριμένο φάρμακο, αυτό δεν είναι σίγουρο ότι θα επαληθευτεί στην κλινική πράξη. Γι' αυτό το λόγο στις μελέτες φάσης I μετέχουν ασθενείς οι οποίοι έχουν εξαντλήσει όλες τις δεδομένες θεραπευτικές επιλογές τους. Με ανάλογο τρόπο παρόλο που οι προκλινικές μελέτες παρουσιάζουν κάποια στοιχεία σχετικά με τις πιθανές τοξικότητες του φαρμάκου αυτές δεν είναι απαραίτητο ότι θα επαληθευτούν στις κλινικές μελέτες.

Τα συνηθέστερα κριτήρια εισόδου σε μελέτη φάσης I περιλαμβάνουν:

- ικανοποιητικό επίπεδο φυσικής κατάστασης (performance status),
- ικανοποιητική ηπατική, νεφρική, αιμοποιητική λειτουργία,
- να μην έχει χορηγηθεί άλλη θεραπεία (χημειο- ή ακτινοθεραπεία) σε πρόσφατη χρονική περίοδο,
- έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς.

Στις μελέτες φάσης I οι δόσεις του φαρμάκου αυξάνονται προοδευτικά. Συνήθως, σε κάθε δοσολογικό επίπεδο εισάγονται τρεις ασθενείς, μέχρι την εμφάνιση σημαντικής τοξικότητας. Όταν ένα προκαθορισμένο ποσοστό ασθενών σε κάποιο συγκεκριμένο δοσολογικό επίπεδο παρουσιάσει μη αποδεκτή τοξικότητα (δοσοπεριοριστική τοξικότητα, dose limiting toxicity), η δόση αυτή ορίζεται ως μέγιστη ανεκτή δόση (maximum tolerated dose, MTD), για το συγκεκριμένο σχήμα χορήγησης. Η μέγιστη ανεκτή δόση μειωμένη κατά 10-25% αποτελεί την δόση που προτείνεται για μελέτες φάσης II¹⁸.

Εκτός από την μέγιστη ανεκτή δόση και την δοσοπεριοριστική τοξικότητα,

άλλες παράμετροι που εκτιμώνται στις μελέτες φάσης I είναι η αναστρεψιμότητα ή όχι της τοξικότητας, ο μεταβολισμός και η κάθαρση του φαρμάκου, η βιοδιαθεσιμότητα και το σχήμα χορήγησης. Δευτερευόντως επίσης συλλέγονται και στοιχεία σχετικά με την δραστηκότητα του φαρμάκου^{5,18}.

Μελέτες φάσης II

Μετά τον καθορισμό της βέλτιστης δόσης και του σχήματος χορήγησης, και ασχέτως της δραστηκότητας που έχει δείξει το υπό μελέτη φάρμακο, θα χορηγηθεί σε ασθενείς στα πλαίσια μελετών φάσης II. Στην φάση αυτή μετέχουν ασθενείς με συγκεκριμένο τύπο νεοπλασματος. Κύριος στόχος των μελετών αυτής της φάσης είναι να εξετασθεί η δραστηκότητα του φαρμάκου. Το είδος των νεοπλασμάτων έναντι των οποίων θα εξετασθεί η δραστηκότητα του φαρμάκου καθορίζεται κυρίως από τις ενδείξεις δραστηκότητας που παρατηρήθηκαν στις προκλινικές μελέτες και στις μελέτες φάσης I.

Ο αριθμός των ασθενών που εντάσσονται στις μελέτες αυτής της φάσης ποικίλει και καθορίζεται από την δραστηκότητα που αναμένουν οι ερευνητές ότι θα παρατηρηθεί από το συγκεκριμένο φάρμακο και σχήμα χορήγησης (π.χ. για ένα διάστημα εμπιστοσύνης 95% αν κάποιος αναμένει ότι το φάρμακο παρουσιάζει ποσοστό ανταπόκρισης 20%, πρέπει να ενταχθούν 14 ασθενείς για να επαληθευτεί ή όχι η υπόθεση)¹⁸.

Τα κριτήρια εισόδου διαφέρουν σε σχέση με αυτά των φάσεων I. Έτσι οι ασθενείς είναι πιθανόν να μην έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία για το νεόπλασμα τους, ενώ κατά κανόνα οι ασθενείς που εντάσσονται σε αυτές τις μελέτες είναι σε καλή φυσική κατάσταση

(PS≤1). Επειδή το ποσοστό ανταπόκρισης αποτελεί τον πρωτεύοντα στόχο της μελέτης, οι ασθενείς που εντάσσονται πρέπει να έχουν μετρήσιμη νόσο. Η ανταπόκριση ορίζεται ως πλήρης (εξάφάνιση όλων των μετρήσιμων βλαβών), μερική (μείωση του αθροίσματος της μεγαλύτερης διάστασης όλων των μετρήσιμων βλαβών μεγαλύτερη ή ίση του 30%). Η εκτίμηση των διαστάσεων του όγκου μπορεί επίσης να χαρακτηρίζει την νόσο σταθερή (μείωση του αθροίσματος της μεγαλύτερης διάστασης όλων των μετρήσιμων βλαβών μικρότερη από 30% ή αύξηση μικρότερη του 20%). Τέλος η αύξηση που είναι μεγαλύτερη του 20% χαρακτηρίζεται ως πρόοδος νόσου¹⁹.

Μελέτες φάσης III

Στην περίπτωση που κάποιο υπό μελέτη φάρμακο παρουσιάσει σημαντική αντινεοπλασματική δραστηκότητα έναντι κάποιου συγκεκριμένου νεοπλασματος, τότε αυτό δοκιμάζεται σε κάποια τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης III, προκειμένου να συγκριθεί με την θεραπεία που θεωρείται η θεραπεία αναφοράς τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή, για το συγκεκριμένο νεόπλασμα. Το δείγμα των ασθενών πρέπει να είναι τέτοιο ώστε να επιτρέπει την ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με το κλινικό όφελος που παρέχει το υπό εκτίμηση φάρμακο. Οι ασθενείς κατατάσσονται σε δύο ομάδες, όμοιες προς όλα τα χαρακτηριστικά που πιθανόν επηρεάζουν την έκβαση της νόσου και η μία ομάδα λαμβάνει το νέο φάρμακο ενώ η άλλη την καθιερωμένη θεραπεία. Στη συνέχεια αυτές οι ομάδες συγκρίνονται ως προς την συνολική επιβίωση αλλά και την τοξικότητα που εμφάνισε κάθε ομάδα.

Η συνολική επιβίωση αποτελεί τον πρωτεύοντα στόχο των μελετών αυτής της φάσης και αποτελεί και τον παράγοντα στον οποίο βασίζεται ο FDA, προκειμένου να εγκρίνει την κυκλοφορία και χρήση των νέων αντινεοπλασματικών φαρμάκων²⁰. Ωστόσο, η χρήση της συνολικής επιβίωσης ως πρωτεύοντα στόχου των μελετών φάσης III έχει υποστεί κριτικές, καθώς επηρεάζεται και από την θεραπεία δεύτερης γραμμής. Για το λόγο αυτό αρχίζει να χρησιμοποιείται το διάστημα μέχρι την πρόοδο της νόσου ως πρωτεύων στόχος δραστηριότητας⁵. Τέτοιο παράδειγμα αποτελεί η letrozol που έχει πάρει έγκριση με βάση το πλεονέκτημα που προσέφερε στο διάστημα μέχρι την πρόοδο της νόσου (20). Άλλοι παράγοντες που εξετάζονται στις μελέτες φάσης III, εκτός από την επιβίωση και την τοξικότητα είναι η ποιότητα ζωής, φαρμακοοικονομικά στοιχεία, καθώς και η ικανοποίηση του ασθενούς από την θεραπεία. Η σύγχρονη βιολογικών «στοχευμένων» θεραπειών δημιουργεί κάποια προβλήματα στην μέχρι τώρα προσέγγιση μέσω των τριών αυτών σταδίων κλινικών μελετών και επιβάλλει κάποια τροποποίηση στους παράγοντες που ως σήμερα χρησιμοποιούνται ως στόχοι εκτίμησης στα διάφορα στάδια κλινικών μελετών. Έτσι π.χ. στις μελέτες φάσης I δεν θα έπρεπε να αποτελεί στόχο ο καθορισμός της μέγιστης ανεκτής δόσης (καθώς μάλιστα το προφίλ τοξικότητας των φαρμάκων αυτών είναι διαφορετικό από των κλασικών κυτταροτοξικών φαρμάκων), αλλά ο καθορισμός της δόσης στην οποία επιτυγχάνεται η μέγιστη αναστολή του μορίου «στόχος». Στις μελέτες φάσης II θα πρέπει να επιλέγονται ασθενείς όχι

μόνο με κριτήριο το είδος του νεοπλασματος, όπως συνέβαινε προηγουμένα, αλλά και με το εάν τα νεοπλασματικά κύτταρα εκφράζουν ή όχι το μόριο «στόχος». Τέλος, υπάρχουν πολλά δεδομένα που δείχνουν ότι πολλά από αυτά τα νέα φάρμακα δεν είναι αποτελεσματικά από μόνα τους, αλλά σε συνδυασμό με κλασικά κυτταροτοξικά φάρμακα, οπότε είναι απαραίτητο να αναπτυχθούν στρατηγικές μελέτης του τρόπου με τον οποίο θα συνδυαστούν καλύτερα αυτές οι κατηγορίες φαρμάκων.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η μέχρι τώρα προσέγγιση τόσο στην θεραπεία, όσο και στην ανάπτυξη νέων αντινεοπλασματικών φαρμάκων, βασιζόταν στην αρχή ότι όλοι οι όγκοι που προέρχονται από το ίδιο όργανο πρέπει να αντιμετωπίζονται ως μία οντότητα. Ωστόσο, σύγχρονα δεδομένα από την μοριακή γενετική και από την φαρμοκογενετική έρχονται να διαψεύσουν πλέον αυτή την προσέγγιση^{21,22}. Σύμφωνα με τα δεδομένα αυτά η καρκινογένεση είναι αποτέλεσμα μιας σειράς γενετικών αλλαγών. Κοινές τέτοιες αλλαγές είναι δυνατόν να παρατηρούνται σε όγκους με διαφορετικό όργανο προέλευσης, οι οποίοι παρουσιάζουν ίδιους «στόχους» για θεραπευτική προσέγγιση. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το Imatinib το οποίο έχει αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα τόσο έναντι της χρόνιας μυολεγενοφύσης λευχαιμίας, όσο και έναντι των στρωματικών όγκων του πεπτικού (Gastrointestinal Stromal Tumors, GIST), δύο όγκους με διαφορετική προέλευση, αλλά με παρόμοιες γενετικές αλλαγές ενζύμων της οικογένειας των τυροσινικών κινασών που ελέγχουν μονοπάτια κυτταρικής ανάπτυξης.

Η επιτυχής ανάπτυξη νέων αντινεο-

πλασματικών φαρμάκων πλέον προϋποθέτει την ανακάλυψη ενός μορίου «στόχου» (π.χ. ένζυμα που παίζουν σημαντικό ρόλο στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό), την κατασκευή φαρμάκων έναντι των «στόχων» αυτών, αλλά και τον καθορισμό των ασθενών που φέρουν τον «στόχο» αυτό. Μελλοντικά οι ασθενείς θα κατατάσσονται με βάση τις γενετικές αλλαγές που θα εκφράζουν στον καρκίνο τους και θα αντιμετωπίζονται με «στοχευμένα» φάρμακα έναντι των αλλαγών αυτών.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Health Organization. Life in the 21st century. A vision for all. World Health Organization, Geneva, Switzerland 1998
2. Workman P, Kaye SB. Translating basic cancer research into new cancer therapeutics. *Trends Mol Med* 2002;8(4 Suppl):S1-S9
3. Brown D, Superti-Furga G. Rediscovering the sweet spot in drug discovery. *Drug Discov Today* 2003 December 1;8(23):1067-77
4. Schwartzmann G, Ratain MJ, Cragg GM, Wong JE, Saijo N, Parkinson DR et al. Anticancer drug discovery and development throughout the world. *J Clin Oncol* 2002 September 15;20(18 Suppl):47S-59S
5. Chu E. Pharmacology of Cancer Chemotherapy. In DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds *Principles and Practice in Oncology*, 7th ed Philadelphia, Lippincott-Raven, 2003: 2003
6. Mann J. Steps to a successful synthesis. *Nature* 1994 February 17;367(6464):594
7. Khleif SN, Curt GA. Animal models in developmental therapeutics. in *Cancer Medicine* 5th Edition 2000;B.C. Decker Inc.
8. Knowles J, Gromo G. A guide to drug discovery: Target selection in drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2003 January;2(1):63-9
9. Liu R, Hsieh CY, Lam KS. New approaches in identifying drugs to inactivate oncogene products. *Semin Cancer Biol* 2004 February;14(1):13-21
10. Suggitt M, Bibby MC. 50 years of preclinical anticancer drug screening: empirical to target-driven approaches. *Clin Cancer Res* 2005 February 1;11(3):971-81
11. Johnson DH. Targeted therapy in non-small cell lung cancer: myth or reality. *Lung Cancer* 2003 August;41 Suppl 1:S3-S8
12. Boyd MR. Status of the NCI preclinical antitumor drug discovery screen. *PPO updates* 1989;3(1)
13. Gibbs JB. Anticancer drug targets: growth factors and growth factor signaling. *J Clin Invest* 2000;105(9):151-5
14. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996 May;2(5):561-6
15. Davignon JP, Graddock JC. The formulation of anticancer drugs. in Helman K, Carter SK, eds, *Fundamentals of cancer chemotherapy* New York, McGraw Hill, 1987 1987; 212-36
16. Lowe MC, Davis RD. The current toxicology protocol of the National Cancer Institute. in Helman K, Carter SK, eds, *Fundamentals of cancer chemotherapy* New York, McGraw Hill, 1987 1987;228-38
17. Schem P, Anderson T. The efficacy of animal studies in predicting clinical toxicity of cancer chemotherapeutic drugs. *Int J Clin Pharmacol* 1973;8:228-35
18. Conley B.A., Van Echo DA. Antineoplastic drug development. in Perry MC ed, *The Chemotherapy source book* 2nd Edition, Willaims & Wilkins, 1997 1997;19-25
19. Therasse P, Arbusk SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000 February 2;92(3):205-16
20. Hirschfeld S, Pazdur R. Oncology drug development: United States Food and

- Drug Administration perspective. Crit Rev Hematol/Oncol 2002;42:137-43
21. Lee W, Lockhart AC, Kim RB, Rothenberg ML. Cancer pharmacogenomics: powerful tools in cancer chemotherapy and drug development. Oncologist 2005 February; 10(2):104-11
 22. Lengauer C, Diaz LA, Jr., Saha S. Cancer drug discovery through collaboration. Nat Rev Drug Discov 2005 May;4(5):375-80